

대한민국 특허청  
KOREAN INTELLECTUAL  
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0061260  
Application Number PATENT-2002-0061260

출원년월일 : 2002년 10월 08일  
Date of Application OCT 08, 2002

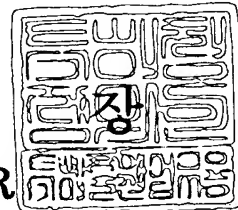
출원인 : 지웅길  
Applicant(s) JI WOONG KIL



2003      년    01      월    29      일

특      허      청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서		
【권리구분】	특허		
【수신처】	특허청장		
【참조번호】	0001		
【제출일자】	2002.10.08		
【국제특허분류】	A61K		
【발명의 명칭】	2,6- 디이소프로필페놀을 활성성분으로 하는 수용액상의 마취용 주사제 및 그 제조방법		
【발명의 영문명칭】	Injectable Anaesthetic Agent Comprising 2,6-Diisopropylphenol as an Active Ingredient and Preparation Method thereof		
【출원인】			
【성명】	지웅길		
【출원인코드】	4-2000-019019-1		
【대리인】			
【성명】	황이남		
【대리인코드】	9-1998-000610-1		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	지웅길		
【성명의 영문표기】	JEE, Ung Kil		
【주민등록번호】	400921-1005010		
【우편번호】	137-907		
【주소】	서울특별시 서초구 잠원동 57번지 대림아파트1동 303호		
【국적】	KR		
【심사청구】	청구		
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 황이남 (인)		
【수수료】			
【기본출원료】	18	면	29,000 원
【가산출원료】	0	면	0 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	11	항	461,000 원

【합계】	490,000 원
【감면사유】	개인 (70%감면)
【감면후 수수료】	147,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 동물 또는 인간에 사용되는 수용액상의 마취용 주사제로서,

2,6-디이소프로필페놀을 활성성분으로 하고, 친수성 계면활성제로 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트와 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르를 수상에 첨가하여 형성된 마이크로에멀전상의 마취용 주사제를 개시한다.

또한 본 발명은 2,6-디이소프로필페놀을 유효성분으로 함유하는 마취용 주사제의 제조방법으로서, 수상으로 주사용 증류수 또는 장액조절제가 함유된 수용액에 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트를 적량 가하고, 가온하여 용해시킨 후 실온으로 냉각하고, 오일상은 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르에 유효량의 2,6-디이소프로필페놀을 가하고, 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각하는 단계; 실온에서 수상에 상기 오일상을 적량 적가하면서 교반하여 반응시키는 단계; 및 반응이 종료되면 다시 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 마취용 주사제의 제조방법을 개시한다.

**【명세서】****【발명의 명칭】**

2,6-디이소프로필페놀을 활성성분으로 하는 수용액상의 마취용 주사제 및 그 제조방법{Injectable Anaesthetic Agent Comprising 2,6-Diisopropylphenol as an Active Ingredient and Preparation Method thereof}

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <1> 본 발명은 인간 또는 동물의 마취용 주사액 조성물로서, 보다 상세하게는 2,6-디이소프로필페놀을 활성성분으로 하는 수용액상의 마취용 주사제에 관한 것이다.
- <2> 2,6-디이소프로필페놀은 높은 지용성으로 뇌혈관문(BBB) 등의 생체막을 쉽게 통과할 수 있는 특성을 가져 현재까지 마취제의 활성성분으로 사용되고 있다. 그러나 이 성분은 지용성이 매우 크므로 물에 용해되지 않아 정맥주사용의 주사제로서 그 개발에 어려움이 많다.
- <3> 현재 시판되는 주사제로는 제네카(Zeneca)사의 대두유, 인지질, 글리세린으로 구성되는 에멀전 상태의 유탁액이 있으나, 상기 제제는 정맥주사제로서 사용함에 이 물질의 혼입 등을 육안으로 판별하기 어렵고 입자의 크기가 100 $\mu$ m 이상이므로 미세 또는 말초혈관에 혈전을 생성하는 등 많은 부작용이 보고되고 있다.
- <4> 또한 미국 특허 제4798846호, 제4056635호에는 주사제로서 계면활성제인 크레모폴 EL, 트윈류 등과 올레인산 에틸, 피마자유가 함유되고, 보조용매로 에탄올, 폴리에틸렌

글리콜, 프로필렌글리콜 등을 사용한 예가 개시되어 있다. 하지만 주사제로서 상기 제제들은 크레모플에 의한 과민반응을 보이는 등의 부작용으로 인해 안전성에 큰 문제가 있다.

- <5> 또 다른 주사제로 국제공개특허 제9710814에 계면활성제로 폴리솔베이트 80을 사용하는 예가 개시되어 있지만 이 역시 과민반응을 일으키는 문제가 있다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <6> 본 발명의 목적은 과민반응에 대한 문제가 없으며, 외관이 투명하여 이 물질의 혼입 등을 육안으로 판별하는 것이 가능하여 이에 따른 부작용을 사전에 방지할 수 있는 마취용 주사제 및 그 제조방법을 제공함에 있다.

#### 【발명의 구성 및 작용】

- <7> 본 발명은 2,6-디이소프로필페놀을 활성성분으로 하고, 친수성 계면활성제로 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트와 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르를 수상에 첨가하여 형성된 마이크로에멀전상의 마취용 주사제를 포함한다
- <8> 통상적으로 마취용 주사제로서 첨가되는 2,6-디이소프로필페놀은 주사제 대비 1~2중량% 첨가된다. 만일 1중량% 미만으로 첨가되는 경우에는 마취를 요하는 동물 또는 사람에 따라 다소의 미차는 존재하지만 충분한 마취효과를 기대하기가 곤란하며, 2중량%를 초과하면 과량주입으로 인한 의료사고의 위험이 상존하여 바람직하게는 상기 범위로 조절한다.

- <9>        본 발명에 사용되는 계면활성제인 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트 (상품명: 솔루톨(Solutol, BASF))는 현재 상업적으로 시판되고 있는 제제이며, 대표적인 것으로 상품명 솔루톨 HS 15가 알려져 있다.
- <10>        상기 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트의 주사제 조성내 함량은 특별히 한정될 것을 요하지는 않지만 바람직한 실시예로서 제시될 수 있는 조성비는 주사제 대비 5~10중량% 정도이다. 만일 5중량% 미만으로 첨가하는 경우에도 실시가 불가능한 것으로 되는 것은 아니지만 활성성분인 2,6-디이소프로필페놀이 상기 범위로 첨가되는 경우를 고려할 때 5중량% 이상이 적합하며, 2,6-디이소프로필페놀의 함량이 최대 2중량% 첨가되는 경우를 고려할 때 최대 10중량% 첨가되는 것으로 충분한 용해도를 확보할 수 있다.
- <11>        또 다른 첨가제인 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르(상품명: 글리코퓨롤(Glycofurol, GF))도 현재 상업적으로 시판되고 있는 제제이며, 대표적인 상품으로 글리코퓨롤 75가 이미 잘 알려져 있다.
- <12>        상기 계면활성제는 용해 보조제로서 주사제 조성내 함량은 특별히 한정될 것을 요하지는 않는다. 하지만 바람직한 실시예로서 제시될 수 있는 조성비는 주사제 대비 10~25중량% 정도이다. 활성성분인 2,6-디이소프로필페놀과 주된 계면활성제인 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트의 주사제내 함량이 상기 범위를 가지는 경우 용해보조제는 상기 범위에서의 적용만으로도 맑고 투명한 액상의 주사액을 얻기에 충분하다.
- <13>        본 발명의 주사제는 필요에 따라서는 다른 보조계면활성제의 첨가를 방해하지 않는다. 즉 당업자에 의해 상기 조성 이외에도 소듐데옥시콜레이트를 포함하는 담즙산염,

레시틴 등의 보조계면활성제의 추가적 투입이 고려될 수 있다. 이 경우 바람직하게는 담즙산염은 0.1~0.5중량%, 레시틴은 0.1~0.5중량%의 범위로 첨가될 수 있다.

<14> 분산매는 수상으로서 약학적으로 허용되는 주사용 증류수 또는 여기에 등장상태를 조성하기 위해 장액조절제를 적량 포함한 수용액일 수 있다. 등장상태를 유지하기 위한 삼투압중량몰농도는 200~900mOsmol/kg, 바람직하게는 260~390mOsmol /kg 이며, 트레할로스, 포도당, 과당, 글리세롤, 솔비톨, 만니톨, 수크로스, 자일리톨, 염화나트륨 또는 이들 물질의 2이상의 혼합물 등이 첨가될 수 있다.

<15> 상기 성분 이외에도 주사제에 사용되는 통상적인 첨가제가 도입될 수 있다.

<16> 예를 들어 액체 부형제로서 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 트리에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수도 있다. pH는 바람직하게는 6.0~8.0 정도의 범위 내에서 조정되며, 시트르산, 아세트산, 인산, 아스코르브산, 글루콘산, 숙신산, 타르타르산 및 락트산 등과 이들의 염이 pH 조절제로서 이용될 수 있다.

<17> 이 이외에도 추가적으로, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈에서 선택되는 적어도 1 이상의 농조화제, 흡수제, 팽 안정화제, 결정화 억제제, 복합화제(NaEDTA, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트 및 시트레이트 등), 항산화제(아스코르브산, 설파이트 화합물, L-시스테인, 티오디프로피온산, 티오락트산, 모노티오글리세롤 및 프로필 갈레이트 등) 및 방부제(파라옥시안식향산메칠, 파라옥시안식향산프로필, PHB 에스테르, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 부탄올, 부탄-1,3-디올, 클로르헥시딘 염, 벤조산 및 염, 및 소르브산 등)과 같은 보조제가 약학적으로 허용되는 양으로 첨가될 수 있다.



- <18>      상기 조성으로 제조되는 본 발명에 의한 마이크로 에멀전은 입자의 크기가 바람직하게는 15~35nm 정도로 조절된다.
- <19>      2,6-디이소프로필페놀(상품명: 프로포폴)을 활성성분으로 하여 수상에 균질하게 분산시켜 투명한 액상 주사제를 얻기 위한 제조에는 하기 과정을 포함한다.
- <20>      먼저,
- <21>      (1) 수상으로 주사용 증류수 또는 장액조절제를 함유한 수용액에 솔루톨을 적량 가하고, 바람직하게는 40~80℃, 보다 바람직하게는 50~70℃에서 가온하여 용해시킨 후 실온으로 냉각한다.
- <22>      (2) 오일상은 주사제에 사용되는 글리코퓨롤에 유효량의 프로포폴을 가하여 바람직하게는 40~80℃, 보다 바람직하게는 50~70℃로 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각한다. 그런 다음,
- <23>      (3) 실온에서 수상에 상기 오일상을 적량 적가하면서 교반하여 반응시킨다.
- <24>      (4) 반응이 종료되면 다시 바람직하게는 40~80℃, 보다 바람직하게는 50~70℃로 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각한다.
- <25>      상기 (4)과정을 3회 정도 반복하면 맑고 투명한 마이크로에멀전계가 얻어진다.
- <26>      상기 제조과정에 의하면 교반에 의해 간단하게 마이크로에멀전계를 형성하므로 기존 유제의 제조에 사용되는 호모게나이저(homogenizer) 또는 마이크로플루다이저(microfluidizer) 등의 고가의 장비를 사용하지 않고도 간단하게 제조할 수 있다.

<27>        이하 본 발명의 내용을 실시예에 의해 보다 상세하게 설명하기로 한다. 다만 이들 실시예는 본 발명의 내용을 이해하기 위해 제시되는 것일 뿐 본 발명의 권리범위가 이들 실시예에 한정되어지는 것으로 해석되어져서는 아니된다.

<28>        <실시예 1> 주사제의 제조

<29>        수상으로 주사용 증류수 50mL에 솔루톨(Solutol HS 15, BASF) 7.5g을 가하고 60℃에서 가온 용해한 다음 실온으로 냉각시켰다. 오일상은 글리코퓨롤(Glycofurol 75, GF) 15g에 프로포폴 1g을 가하여 가온 혼합한 후 실온으로 냉각시켰다. 실온에서 수상에 오일상을 소량씩 적가하면서 교반시켰다. 반응이 종료된 후 다시 60℃로 가온 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 위 가온 교반 및 실온냉각과정을 3회 반복한 결과 투명한 마이크로에멀전계가 얻어졌다.

<30>        여기에 1/15M pH 7.4 인산염 완충액을 약 26.5mL 적가하여 전량 100mL로 조정하여 1% 주사액을 제조하였다.

<31>        상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, pH, 입자크기, 제타포텐셜을 측정하였고 그 결과는 표 1~3에서와 같다.

<32>        <실시예 2> 주사제의 제조

<33>        약물 증량에 따른 효과를 관찰하기 위해 프로포폴 1.1g 첨가하고, 증류수 10mL를 더 가하여 전량을 110mL로 한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 과정에 의해 주사제를 제조하였다.

<34> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, pH, 입자크기, 제타 포텐셜을 측정하였고 그 결과는 표 1~3에서와 같다.

<35> <실시예 3> 주사제의 제조

<36> 수상을 10%포도당액을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 과정에 의해 주사제를 제조하였다.

<37> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, pH, 입자크기, 제타 포텐셜을 측정하였고 그 결과는 표 1~3에서와 같다.

<38> <실시예 4> 주사제의 제조

<39> 수상을 10% 포도당액을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 과정에 의해 주사제를 제조하였다.

<40> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, pH, 입자크기, 제타 포텐셜을 측정하였고 그 결과는 하기 표 1~3에서와 같다.

<41> <표 1> 투과도 측정결과

샘플	540nm	660nm
실시예1	96.1	97.75
실시예2	95.35	97.12
실시예3	97.05	98.51
실시예4	96.86	98.53

<43> <표 2> pH 측정결과

<44>

샘플	pH
실시예1	7.71
실시예2	7.71
실시예3	7.60
실시예4	7.63

<45> <표 3> 입자크기 및 제타포텐셜 측정결과

<46>

샘플	입자크기(nm)	제타포텐셜(mV)
실시예1	16.7	-2.41~-2.56
실시예2	17.5	-3.85~-4.18
실시예3	16.5	-4.02~-4.05
실시예4	16.9	-2.27~-2.88

<47> <실시예 5~8> 주사제의 제조

<48> 수상으로 10% 텍스트로스 용액 50mL에 솔루톨(Solutol HS 15, BASF) 7.5g을 가하고 60℃에서 가온 용해한 다음 실온으로 냉각시켰다. 오일상은 글리코퓨롤(Glycofurol 75, GF) 15g에 담즙산염(소디움데옥시콜린산염) 250mg, 99% 달걀 레시틴 500mg을 가하고 50~70℃로 가온 용해시킨 다음 프로포폴 1g(실시예 5), 1.1g(실시예 6), 1.2g(실시예 7), 1.3g(실시예 8)으로 약물을 점차 증량하여 용해시켰다. 실온에서 수상에 상기 각 오일상을 소량씩 적가하면서 교반시켰다. 반응이 종료된 후 다시 60℃로 5분간 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 위 가온 교반 및 실온냉각과정을 3회 반복한 결과 투명한 마이크로에멀전계가 얻어졌다.

<49> 여기에 1/15M pH 7.4 인산염 완충액 25mL를 적가하고 필요한 경우 수상용액을 추가하여 각각 1% 주사액으로 제조하였다.

<50> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, 입자크기를 측정하였고 그 결과는 표 4에서와 같다.

<51> <실시예 9~12> 주사제의 제조

<52> 수상을 20% 트레할로스 용액을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5~8과 동일한 과정에 의해 각각의 주사제{(실시예 9)~(실시예 12)}를 제조하였다.

<53> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, 입자크기를 측정하였고 그 결과는 표 4에서와 같다.

<54> <실시예 13~16> 주사제의 제조 ,

<55> 수상을 10% 트레할로스 용액 10mL을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 5~8과 동일한 과정에 의해 각각의 주사제{(실시예 13)~(실시예 16)}를 제조하였다.

<56> 상기 과정으로 제조한 주사제는 공지의 방법을 이용해 투명도, 입자크기를 측정하였고 그 결과는 표 4에서와 같다.

<57> <표 4> 투명도 및 입자크기 측정결과

<58>

샘플	투명도(%, at 660nm)	입자크기(nm)
실시예5	99.16	26.2
실시예6	98.95	25.5
실시예7	99.38	24.6
실시예8	98.75	26.0
실시예9	100.00	33.6
실시예10	99.83	34.3
실시예11	99.74	29.7
실시예12	99.03	34.2
실시예13	98.71	29.1
실시예14	99.57	27.6
실시예15	98.92	25.2
실시예16	99.14	25.6

<59> <실시예 17~19> 주사제의 제조

<60> 하기 표 5의 조성에서와 같이 수상으로 실시예 17은 pH 7.4 인산염완충액, 실시예 18은 10% 트레할로스 용액, 실시예 19는 주사용 증류수를 사용하고, 오일상의 조성은 실시예 7에서와 동일한 조건으로 하였다. pH 7.4 인산염 완충액으로 전량을 120mL로 한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정에 의해 1%주사액을 제조하였다.

<61> <표 5> 주사제 조성

구분	실시예17		실시예18		실시예19	
수상	pH 7.4 PB <sup>♪</sup>	50mL	10%트레할로스	50mL	증류수	50mL
	솔루톨	7.5g	솔루톨	7.5g	솔루톨	7.5g
오일상	글리코퓨롤	15g	글리코퓨롤	15g	글리코퓨롤	15g
	SDC <sup>┐</sup>	250mg	SDC	250mg	SDC	250mg
	99% 달걀 레시틴	500mg	99% 달걀 레시틴	500mg	99% 달걀 레시틴	500mg
	프로포폴	1.2g	프로포폴	1.2g	프로포폴	1.2g
pH 7.4 PB	qs		qs		qs	
합계	120mL		120mL		120mL	

<63> ♪ : 인산염완충액, ┐ : 소듐데옥시콜레이트

<64> 상기와 같이 조성된 주사제를 대상으로 공지의 방법으로 pH, 투명도, 점도, 입자크기를 측정한 결과는 하기 표 6과 같다.

<65> <표 6> 측정결과

샘플	pH	투명도(660nm)	점도(cp)	입자크기(nm)
실시예17	7.6	98.7	0.8747	26.5
실시예18	7.4	97.9	0.8764	27.1
실시예19	7.5	99.0	0.8705	23.2

<67> <실시예 20> 주사제의 제조

<68> 하기 표 7의 조성과 같이 수상의 조성을 트레할로스 대신 텍스트로스 용액으로 대체하고, 오일상은 달걀 레시틴의 양을 250mg으로 감소시켰으며, 약물을 1.1g으로 하여 조성하였다. pH 7.4 인산염 완충액으로 전량을 110mL로 한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정에 의해 1%주사액을 제조하였다.

<69> <표 7> 주사제 조성

구분	실시예17		실시예18		실시예19	
수상	증류수	50mL	10%텍스트로스	50mL	10%텍스트로스	50mL
	솔루톨	7.5g	솔루톨	7.5g	솔루톨	7.5g
오일상	글리코퓨롤	15g	글리코퓨롤	15g	글리코퓨롤	15g
	SDC	250mg	SDC	250mg	SDC	250mg
	99% 달걀 레시틴	250mg	99% 달걀 레시틴	250mg	99% 달걀 레시틴	-
	프로포폴	1.1g	프로포폴	1.1g	프로포폴	1.1g
pH 7.4 PB	qs		qs		qs	
합계	110mL		110mL		110mL	

<71> 상기와 같이 조성된 주사제를 대상으로 공지의 방법으로 pH, 투명도를 측정한 결과는 하기 표 8과 같다.

<72> <표 8> 측정결과

샘플	pH	투명도(660nm)
실시예17	7.5	96.04
실시예18	6.7	94.93
실시예19	6.9	97.24

<74> <시험예 1> 효능평가실험

<75> 종래 유백색 정맥마취제(디프리반(Diprivan))와 본 발명의 실시예 5에 의한 주사제의 주입용량에 따른 마취효과를 비교하고, 혈압 및 호흡장애에 미치는 영향을 관찰하여 두제제의 효능을 평가하고자 한다.

<76> 실험동물

<77> 체중 3Kg 정도의 토끼 3마리씩 이용

<78> 실험과정

<79> (1) 토끼를 고정대에 놓고 귀정맥에 24g 카테터(catheter)를 삽입하여 정맥로를 확보하고 제제를 주입하였다.

<80> (2) 베이스라인(Base line) 상태를 기록한 후 10분간 1mL/kg/hr의 속도로 제제를 주입하였다. 10분 후의 상태를 기록하고 그 후 10분 간격으로 주입량을 2mL, 4mL, 6mL, 8mL, 10mL/kg/hr로 변화시켰다.

<81> 평가방법

<82> (1) 귀동맥에 24g 카테터를 삽입하고 동맥압을 측정하였다.

<83> (2) 마취정도의 평가는 각막을 거즈로 자극하는 방법, 주사바늘로 코끝을 찔러 반응을 관찰하는 방법(pinprick 자극)을 이용하였다.

<84> 실험결과

<85> <표 9> 실시예 5의 주사제(① 3.2kg, ② 2.95kg, ③ 3kg)



<86>

주입량	Baseline	1mL/kg/hr	2mL/kg/hr	4mL/kg/hr	6mL/kg/hr	8mL/kg/hr	10mL/kg/hr
BP(S/D)	① 104/70	① 105/71	① 95/70	① 79/61	① 73/61	① 61/47	① 68/48
	② 100/65	② 94/61	② 89/60	② 80/70	② 74/65	② 71/62	② 69/58
	③ 100/70	③ 92/64	③ 90/65	③ 87/65	③ 107/83	③ 87/62	③ 83/53
각막자극	① +++	① +++	① +++	① +	① +	① +	① +
	② +++	② +++	② +++	② ++	② +	② +	② +
	③ +++	③ +++	③ +++	③ ++	③ ++	③ +	③ +
pinprick 자극	① +++	① +++	① +++	① +	① +	① +	① +
	② +++	② +++	② +++	② ++	② +	② +	② +
	③ +++	③ +++	③ +++	③ ++	③ +	③ ±	③ -
호흡장애 정도	① -	① -	① -	① -	① -	① -	① +
	② -	② -	② -	② -	② -	② -	② -
	③ -	③ -	③ -	③ -	③ -	③ -	③ -

<87> <표 10> 공지제제(디프리반)(④ 3kg, ⑤ 3.1kg, ⑥ 3.4kg)

<88>

주입량	Baseline	1mL/kg/hr	2mL/kg/hr	4mL/kg/hr	6mL/kg/hr	8mL/kg/hr	10mL/kg/hr
BP(S/D)	④ 79/61	④ 82/65	④ 83/64	④ 65/52	④ 84/63	④ 84/60	④ 81/61
	⑤ 100/66	⑤ 110/69	⑤ 92/70	⑤ 85/73	⑤ 82/66	⑤ 마취	⑤ 마취
	⑥ 91/63	⑥ 85/63	⑥ 83/60	⑥ 60/54	⑥ 63/57	⑥ 70/59	⑥ 70/59
각막자극	④ +++	④ +++	④ +++	④ +++	④ +	④ +	④ ±
	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ 무응답	⑤ +
	⑥ +++	⑥ +++	⑥ ++	⑥ +	⑥ +	⑥ +	⑥ +
pinprick 자극	④ +++	④ +++	④ +++	④ ++	④ +	④ +	④ ±
	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ +++	⑤ 무응답	⑤ 무응답
	⑥ +++	⑥ +++	⑥ ++	⑥ +	⑥ +	⑥ +	⑥ ±
호흡장애 정도	④ -	④ -	④ -	④ -	④ -	④ -	④ -
	⑤ -	⑤ -	⑤ -	⑤ -	⑤ -	⑤ 무응답	⑤ 무응답
	⑥ -	⑥ -	⑥ -	⑥ -	⑥ -	⑥ -	⑥ -

<89> 상기 실험결과로부터 양 제제는 유사한 마취효과를 가짐을 확인할 수 있다.

<90> <시험예 2> 제제의 안정성 실험

<91> 실시예 5~16에 의해 제조된 각각의 제제를 냉장보관하여 90일 후의 약물함량을 하기 표 11과 같은 운전 조건의 HPLC를 이용해 측정한 결과 안정성은 98~100%로 매우 안정함이 확인되었다.

<92> <표 11> 운전조건

<93>	펌프	워터스(Waters) 510
	검출기	워터스 486
	컬럼	Intersil ODS 3.5 $\mu$ m
		4.6 $\times$ 250mm GL 사이언스사
	이동상	CH <sub>3</sub> CN : H <sub>2</sub> O: 아세트산(pH2.0)=70 : 30 : 0.1
	유속	1.2mL/min
	주입량	50 $\mu$ l
	파장	276nm

### 【발명의 효과】

<94>      본 발명에 의한 마취용 주사액 조성물은 크레모폴 등의 계면활성제를 함유하지 않으므로 과민반응에 대한 문제가 없으며, 외관이 투명하여 이 물질의 혼입 등을 육안으로 판별하는 것이 가능하여 이에 따른 부작용을 사전에 방지할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

2,6-다이소프로필페놀을 활성성분으로 하고, 친수성 계면활성제로 폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트와 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르를 수상에 첨가하여 형성된 마이크로에멀전상의 마취용 주사제

【청구항 2】

제 1항에 있어서,

보조계면활성제로 담즙산염 또는 레시틴을 더 함유하는 마취용 주사제

【청구항 3】

제 1항에 있어서,

수용액은 조성내에 혈장과 등장이 되기 위한 유효량의 장액조절제를 포함하는 마취용 주사제

【청구항 4】

제 1항에 있어서,

2,6-다이소프로필페놀을 1~2중량% 함유하는 마취용 주사제

【청구항 5】

제 1항에 있어서,

폴리에틸렌글리콜660히드록시스티어레이트를 5~10중량% 함유하는 마취용 주사제

## 【청구항 6】

제 1항에 있어서,

테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르를 10~25중량% 함유하는 마취용 주사제

## 【청구항 7】

제 2항에 있어서,

담즙산염 또는 레시틴을 0.1~0.5중량% 함유하는 마취용 주사제

## 【청구항 8】

제 3항에 있어서,

상기 장액조절제는 트레할로스, 포도당, 과당, 글리세롤, 솔비톨, 만니톨, 수크로스, 자일리톨, 염화나트륨 또는 이들 물질의 2이상의 혼합물인 마취용 주사제

## 【청구항 9】

2,6-디이소프로필페놀을 활성성분으로 함유하는 마취용 주사제의 제조방법에 있어서,

수상으로 주사용 증류수 또는 장액조절제가 함유된 수용액에 폴리에틸렌글리콜660 히드록시스티어레이트를 적량 가하고, 가온하여 용해시킨 후 실온으로 냉각하고, 오일상은 테트라히드로푸르푸릴알콜폴리에틸렌글리콜에테르에 유효량의 2,6-디이소프로필페놀을 가하고, 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각하는 단계; 실온에서 수상에 상기 오일상을 적량 적가하면서 교반하여 반응시키는 단계; 및 반응이 종료되면 다시 가온하여 교반한 후 실온으로 냉각하는 단계를 포함함을 특징으로 하는 마취용 주사제의 제조방법

【청구항 10】

제 9항에 있어서,

장액조절제는 트레할로스, 포도당, 과당, 글리세롤, 솔비톨, 만니톨, 수크로스, 자일리톨, 염화나트륨 또는 이들 물질의 2이상의 혼합물인 마취용 주사제의 제조방법

【청구항 11】

제 9항에 있어서,

상기 각 단계 중 가온은 40~80℃로 함을 특징으로 하는 마취용 주사제의 제조방법